

**Aus der Deutschen Klinik für Diagnostik
in Wiesbaden**

**UNTERSUCHUNGEN ZUR PROBLEMATIK
DER DIAGNOSESTELLUNG BEI DER
ENTERITIS REGIONALIS (MORBUS CROHN)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz**

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

**von Petra Klußmann
aus Wiesbaden**

Mainz 1979

1980

**Aus der Deutschen Klinik für Diagnostik
in Wiesbaden**

**UNTERSUCHUNGEN ZUR PROBLEMATIK
DER DIAGNOSESTELLUNG BEI DER
ENTERITIS REGIONALIS (MORBUS CROHN)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz**

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

**von Petra Klußmann
aus Wiesbaden**

Mainz 1979



Dekan: Professor Dr.H.Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr.B.Knick

2. Gutachter: Professor Dr.Th.Weihrauch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.4.80

INHALT

I	<u>EINLEITUNG</u>	Seite 1
II	<u>KLINISCH THEORETISCHER TEIL</u>	
1	Definition der Enteritis regionalis	2
2	Geschichte und Nomenklatur	2
3	Histologie	3
4	Makroskopisches Erscheinungsbild	4
5	Radiologische Veränderungen	7
6	Klinik	8
7	Familiär gehäuftes Auftreten	10
8	Ätiologie	10
9	Therapie	11
III	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	
1	Klinisches Krankengut	13
2	Laboruntersuchungen	13
3	Röntgenuntersuchungen	14
4	Endoskopische Untersuchungen	14
5	Histologische Untersuchungen	14
6	Erhebungsbogen für die retrospektive Auswertung	15
7	Statistische Auswertung	15
IV	<u>ERGEBNISSE</u>	
1	Alters- und Geschlechtsverteilung	16
2	Krankheitsdauer	16
3	Frühere Untersuchungen und Eingriffe	17
4	a Symptomatik	18
	b Fehlende abdominelle Symptomatik	20
	c Abdominelle Symptome im Hintergrund	21
5	Familiäre Belastung	21
6	Schwangerschaft	21
7	Vordiagnosen	22
8	Laborergebnisse	23
9	Röntgen- und endoskopische Untersuchungen: Koloskopie, MDP, Rektoskopie, Colon-Röntgen- aufnahmen, Gastroskopie, Laparoskopie	26

10 Entscheidendes Untersuchungsverfahren	Seite 28
11 Aussagewert der Biopsie	29
12 Organverteilung	29
13 Anamneseschilderungen	31
14 Diagnoseverzögerung	32
V <u>DISKUSSION</u>	34
VII <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	40
VII <u>ANHANG</u>	42
VIII <u>LITERATUR</u>	43

I EINLEITUNG

Die absolute Zunahme des Morbus Crohn und die Möglichkeit, ihn rascher und in einem früheren Stadium zu diskutieren, hat dazu geführt, daß die Krankheit nicht mehr als Rarität angesehen werden kann [40, 52, 56]. Die Suche nach ihr muß bei entsprechender Symptomatik häufiger in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Obwohl noch keine kurative Therapie der Krankheit bekannt ist, lassen sich die zum Teil schwerwiegenden und die Patienten stark beeinträchtigenden Symptome häufig durch medikamentöse Therapie lindern oder beseitigen. Darüber hinaus werden durch frühzeitige Diagnostik den Patienten oft jahrelange, zum Teil invasive Untersuchungen erspart. Das gleiche gilt für zum Teil multiple operative Eingriffe, denen die Patienten vor der Diagnosestellung unterzogen wurden. Schließlich scheint eine präoperative intensive medikamentöse Therapie die Zahl von Rezidiven zu vermindern [22].

Die frühzeitige Diagnose des Morbus Crohn ist wegen der variablen und zum Teil völlig unspezifischen Symptomatik der Krankheit jedoch oft sehr schwierig. An der Deutschen Klinik für Diagnostik werden viele Patienten untersucht, bei denen die Krankheitssymptome so uncharakteristisch sind, daß vorher die Diagnose nicht gestellt werden konnte. Auch bei einem großen Teil der hier diagnostizierten Patienten mit Morbus Crohn war dies der Fall. Durch die Auswertung von klinischen und Labordaten, sowie diagnostischer Aspekte bei diesen Patienten in der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur möglichst frühen Diagnose des Morbus Crohn geleistet werden.

II KLINISCH THEORETISCHER TEIL

1. Definition der Enteritis regionalis

Die Enteritis regionalis ist eine chronische, in Schüben verlaufende, segmentäre, granulomatöse Entzündung des gesamten Intestinaltraktes noch unklarer Ätiologie, die vorwiegend das terminale Ileum und das Colon befällt.

2. Geschichte und Nomenklatur

Bereits seit dem 19. Jahrhundert wurden nichttuberkulöse Entzündungen des Dünndarmes beschrieben. Als selbständige charakteristische Erkrankung wurde die Ileitis regionalis 1932 von CROHN, GINZBURG und OPPENHEIMER erstmals ausführlich dargestellt [15]. CROHN glaubte damals, die Erkrankung befallte nur den Dünndarm. Später wurden von CROHN mehrfach rechtsseitige Colitiden beschrieben, ohne einen sicheren (pathogenetischen) Zusammenhang mit der Ileitis regionalis aufzudecken. 1947 wurde von ihm schließlich der gleichzeitige oder alleinige Colonebefall anerkannt [14, 56].

Weitere Untersucher stellten auf Grund histologischer Untersuchungen fest, daß der gesamte Verdauungskanal vom Mund bis zum Anus befallen sein kann, aber es dauerte lange, bis dies allgemeine Anerkennung fand [42]. LOCKART-MUMMERY hat diese dann Morbus CROHN genannte Erkrankung 1960 ausführlich klinisch und pathologisch charakterisiert [44, 45].

Die Schwierigkeiten bei der Charakterisierung des Krankheitsbildes kommen in zahlreichen Namen, die der Krankheit gegeben wurden, zum Ausdruck [24]: Ileitis terminalis, Ileitis regionalis, Enteritis regionalis, Ileocolitis, segmentale Colitis, granulomatöse Colitis, Enterocolitis granulomatosa, Colitis CROHN [62].

In den letzten Jahren ist der Befall des gesamten Intestinaltraktes vom Mund bis zum Anus in zahlreichen Darstellungen beschrieben worden, [9, 10, 17, 51, 58, 68, 81] sodaß die von BROWN bereits 1934 vorgeschlagene Bezeichnung "Enteritis regionalis" sowohl die Lokalisation als auch die typische segmentale Ausbreitungsform, am besten ausdrückt.

3. Histologie

Die Enteritis regionalis beginnt mit einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes sämtlicher Wandschichten. Dann entstehen frühe oberflächliche Schleimhautläsionen, die als aphtoide Ulzera bezeichnet werden und im endoskopischen Bild charakteristisch für die Enteritis regionalis angesehen werden. Die entzündlichen Infiltrate dringen nun durch alle Wandschichten des Darmes von der Schleimhaut bis zur Submucosa, später auch zur Muscularis propria und Serosa. Sie sind gekennzeichnet durch Ansammlungen von Plasmazellen, Histiozyten und eosinophilen Granulozyten [24, 55, 61]. Aus diesen histiozytären Zellelementen entwickeln sich in 60% der

Fälle die Granulome. Sie bestehen aus Epitheloidzellen und meist zentral gelegenen mehrkernigen Riesenzellen vom Typ der Langhanns'schen Riesenzellen. Im Gegensatz zur Tuberkulose verkäsen diese Granulome nicht und sind pathognomonisch für die Enteritis regionalis [55]. Als Unterscheidungsmerkmale gegenüber der Colitis ulcerosa werden in der Literatur das Fehlen von Kryptenabszessen, normaler Becherzellgehalt der Drüsen und das Vorliegen von Lymphfollikeln mit eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und Histiozyten angegeben [13, 22, 60, 61, 79].

In einer neueren Arbeit weist GOLDMANN darauf hin, daß in seinem Krankengut Kryptenabszesse und Lymphfollikel bei Fällen von Morbus CROHN und Colitis ulcerosa gleich häufig zu finden waren [7]. Die regionalen Lymphknoten sind mitbeteiligt und können ebenfalls typische Granulome aufweisen. In der chronischen Phase der Enteritis regionalis erfolgt eine zunehmende bindegewebige Verdickung aller Wandschichten und es treten tiefreichende Fissuren auf, die wie mit dem Messer eingeschnitten anmuten.

Sie sind die Ursache einer typischen Komplikation, nämlich der Fisteln, die in die angrenzenden Gewebe reichen und dort ebenfalls zu granulomatösen Entzündungen führen.

Im Spätstadium ist die gesamte Darmwand bindegewebig geschrumpft und das Lumen verengt.

4. Makroskopisches Erscheinungsbild

In der ersten Phase beherrscht die entzündliche Schleimhautinfiltration das makroskopische Bild, das sich im Endoskop als geschwollene blasse Schleimhaut darstellt. Dazu kommen die diskontinuierlich auftretenden, aphtenartigen oberflächlichen Ulcera, die charakteristisch für das Frühstadium der Enteritis regionalis sind [2, 6, 59].

Bei fortschreitender Erkrankung sieht man größere, weißlichgrau belegte Ulcera, die später zu den tiefreichenden, meist längs gerichteten Fissuren konfluieren. Die Schleimhaut erscheint durch die ödematöse entzündliche Schwellung der Inseln zwischen linearen und quer verlaufenden Ulcera knotig erhaben und zeigt das sogenannte Pflastersteinphänomen [55, 61, 69, 77].

In der chronischen Erkrankungsphase mit der entzündlichen Infiltration und Faserneubildung in allen Wandschichten entwickelt sich mit zunehmender Schrumpfung eine Wandstarre mit Lichtungseinengungen.

Die Haustrierung des Colons ist abgeflacht oder fehlt ganz in Spätstadien.

Die ödematösen Stenosen und Strikturen sind anfangs noch reversibel, aber je länger das chronische Entzündungsstadium dauert, desto mehr wird die Stenose durch narbige Umwandlung fixiert [77].

Charakteristisch sind Pseudodivertikel, die durch narbige oder spastische Schrumpfung der entzündlich veränderten gegenüberliegenden Wandung hervorgerufen werden, meist der Anheftungsstelle des Darmes an das Mesenterium entsprechend.

Typisch für die Enteritis regionalis, vor allem in der Differentialdiagnose gegenüber der Colitis ulcerosa ist die diskontinuierliche asymmetrische Ausbreitung.

"Skip lesions", pathologisch veränderte Schleimhautbezirke, sind scharf abgesetzt von "skip areas", gesunden Abschnitten. Die "skip lesions" müssen nicht die ganze Zirkumferenz betreffen, sondern können oft nur in einem Bezirk der Colonwandung gesehen werden [30, 48, 49, 66]. Fisteln entstehen aus den tiefen Fissuren, die in andere Darmschlingen penetrieren oder nach außen durch die Bauchhaut und in das Perineum durchbrechen. Häufig enden die Fistelgänge blind in der Bauchhöhle oder im Retroperitoneum in entzündliches Gewebe eingebettet. Fisteln, die vom Rektum ausgehen, enden meist perianal. Die Fistelmündungen liegen oft in gesunder Schleimhaut und sind daher schwer zu finden. Bei Frauen beobachtet man rectovaginale Fisteln [23].

Durch die Einbeziehung aller benachbarter Strukturen in den granulomatösen Entzündungsprozeß folgen große Konglomerattumoren, die sich vor allem im Bereich der Ileocoecalklappe entwickeln. Bei Laparotomien oder Laparoskopien kann dieser entzündliche Konglomerattumor als Karzinom imponieren, wenn nicht andere Zeichen auf einen Morbus CROHN hinweisen, wie typische verstärkte Gefäßinjektionen der Serosa und granulomatsös veränderte Lymphknoten, die als Pakete zusammenwachsen können.

5. Radiologische Veränderungen

Die orale fraktionierte Dünndarmfüllung, neuerdings die Doppelkontrastdarstellung nach SELLINK, ist für die Beurteilung der Enteritis regionalis im Dünndarbereich die Methode der Wahl. In der Anfangsphase erkennt man in scharf abgegrenzten Dünndarmschnitten Faltenwulstungen, die zu Spikulabildungen führen und mit einer mäßigen Wandstarre verbunden sind.

Bei der häufigsten Lokalisation in der letzten Ileumschlinge findet man in späteren Stadien eine ausgeprägte unregelmäßige Einengung und eine nahezu vollständige Wandstarre, das sogenannte "string sign" [55]. Oralwärts schließt sich ein Intermediärsegment an, das etwa normale Weite aufweist und zum Mesenterialansatz hin gekrümmt erscheint. Gelegentlich finden sich Doppelkonturen als Zeichen longitudinaler flacher Ulcera. Die dem Mesenterialansatz gegenüberliegende Kontur ist häufig girlandenförmig gestaltet oder divertikelartig ausgebuchtet, infolge des ulcerös geschrumpften Gewebes am Mesenterialansatz. Das aborale dritte Segment zeigt meist eine Dilatation.

Pathognomonisch sind neben dieser Dreiteilung der Ileumveränderungen die isolierten "skip lesions", die mit den gesunden Abschnitten in mehreren räumlich getrennten Ileumschlingen abwechseln. Die Dünndarmmotilität kann durch die fibrotische Umwandlung der Darmschichten stark beeinträchtigt sein.

Der Nachweis von Dünndarmfisteln gelingt nicht immer, da die Öffnungen durch die Wandstarre sehr eng sein

können. Im Dickdarm findet man anfangs auch dicht beieinander liegende, schmale, millimetertiefe Ulcera, die dann bei Fortschreiten des Prozesses tiefer und langgestreckt werden und in Form einer Doppelkontur sichtbar werden. Durch parallel verlaufende Längs- und Querrfissuren entsteht dann das Pflastersteinphänomen. Die Haustrierung wird abgeflacht, die Wände erscheinen starr und das Lumen verengt sich bis zu weitgehender Stenosierung.

In schweren Fällen kann das ganze Colon befallen sein, dann ist die Abgrenzung zur Colitis ulcerosa nicht einfach.

Der Verlauf von Analfisteln kann bei der Rektoskopie mit Direktfüllung nachgewiesen werden. [27, 76]

6. Klinik

Klinisch typisch ist der Verlauf der Enteritis regionalis in Schüben mit Durchfällen, Schmerzen im Abdomen, Gewichtsabnahme und Fieber [15, 70].

Die Durchfälle sind weich bis dünnflüssig und werden mehrmals am Tage abgesetzt, gelegentlich wird blutiger Stuhl beobachtet. Die Schmerzen sind ziehend und oft sehr heftig, vor allem im rechten Unterbauch lokalisiert und täuschen das Bild der akuten Appendicitis vor. Gelegentlich treten kolikartige Schmerzattacken auf. Bei länger dauerndem Beschwerdebild kann man im rechten Unterbauch eine schmerzhafteste Resistenz tasten, die dem Konglomerattumor entspricht. Je nach Befall des Intestinaltraktes treten die Beschwerden aber auch im Oberbauch, Bauchmitte und linken Unterbauch auf.

Die Gewichtsabnahme kann hochgradig sein bis zur Kachexie. Fieber tritt häufig in den Schüben der Erkrankung auf. Typisch für die Enteritis regionalis ist ja, daß Phasen der Remission mit Phasen stärkerer Beschwerden abwechseln.

Häufig sind auch Analläsionen, die anamnestisch eruiert werden können. Bei der Analinspektion erkennt man dann Fissuren, Analfistelöffnungen oder narbige Veränderungen nach Analoperationen.

Extraintestinale Krankheitserscheinungen werden oft beobachtet. Man findet Begleitreaktionen an den Gelenken, vor allem an den großen Gelenken, Schultern, Ellenbogen, Hüfte, Knieen und Sprunggelenken sowie den Iliosakralgelenken [34, 69]. Auffällig ist auch das Auftreten von Hautveränderungen wie Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum und Psoriasis [34, 38]. Augenkomplicationen zeigen sich in Form von Iridozyklitis oder Uveitis. Zu den beobachteten Leberveränderungen gehören Verfettung, granulomatöse Hepatitis, Cholangitis und Pericholangitis. Sie werden als Zeichen der hepatischen Mitreaktion gewertet [20, 34, 38, 53, 57, 69].

Laborbefunde, mit deren Hilfe die Diagnose der Enteritis regionalis gesichert werden könnte, sind nicht bekannt. Trotzdem kann eine Reihe laborchemischer Parameter mit in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden und Hinweise auf das Ausmaß des entzündlichen Prozesses oder auf evtl. Rezidive geben.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meistens beschleunigt und es besteht eine mäßige Anämie evtl. mit

Eisenmangel. Das Kupfer ist im Serum häufig erhöht. Die Elektrophorese zeigt Verschiebungen, wobei auffällig oft die α_2 Fraktion erhöht ist. Bei stärkerem Befall des Dünndarms kann ein Malabsorptionssyndrom auftreten [40].

Die Symptomatik der Enteritis regionalis ist außerordentlich breit und variiert je nach Befall der einzelnen Darmabschnitte. Oft besteht jahrelang nur ein Symptom, das uncharakteristisch ist und die Patienten nur wenig belästigt.

7. Familiär gehäuftes Auftreten

Familiär gehäuftes Auftreten wird beobachtet, ebenso eine Häufung in einzelnen Rassen oder auch sehr seltenes Auftreten in bestimmten Bevölkerungsgruppen. Ob Umweltfaktoren wie Lebensweise und Ernährung oder aber Erbfaktoren entscheidend sind, ist unklar. Das gemeinsame Auftreten mit anderen familiär gebundenen Krankheiten wie Spondylitis ankylopoetica ist auffallend. Es wird allgemein als genetische Prädisposition interpretiert, ohne genauere Angaben darüber machen zu können [21, 47, 63, 72].

8. Ätiologie

Die Ätiologie ist noch nicht geklärt, sie scheint multifaktoriell zu sein.

Immunologische Vorgänge werden diskutiert. Antikörper gegen Schleimhautepithelien wurden im Serum nachgewiesen, Lymphozyten Erkrankter wirken zytotoxisch auf Darmepithelien [23, 40].

In der neueren Forschung wurden virusähnliche Partikel

bei Patienten mit Enteritis regionalis nachgewiesen, die in Colonepithelien und Makrophagen entzündlich veränderter Schleimhaut anzutreffen waren. Die Partikel liegen im Zytoplasma in Vesikeln, nicht intranukleär und sind bei Darmgesunden und auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht nachzuweisen [1, 31, 64].

9. Therapie

Wegen der fehlenden ätiologischen Klärung der Krankheit ist eine kausale Therapie nicht bekannt. So stützt sich die Behandlung auf diätetische Maßnahmen, parenterale Ernährung, Anwendung entzündungshemmender Medikamente und chirurgischer Entfernung erkrankter Darmabschnitte. Eine spezifische Diät der Krankheit ist nicht bekannt. Häufig kommt es jedoch zu deutlicher Rückbildung entzündlicher Veränderungen, insbesondere von Fisteln und Abszessen, wenn eine schlackenreiche Kost (Astronautenkost) angewandt wird [28].

Gerade in der medikamentösen Behandlung des Morbus CROHN stehen Corticosteride an erster Stelle. Es wird häufig mit der Gabe von Salazosulfapyridin kombiniert. Bei ausschließlichem Befall des Colons soll letztere Substanz sogar dem Prednison überlegen sein [12, 21, 73]. Über die Wirksamkeit von Azathioprin gibt es vereinzelte Mitteilungen [18, 40]. Der Effekt von Metronidazol ist inkonstant [3, 75]. Die primäre chirurgische Intervention bei Patienten mit Morbus CROHN wird heute wegen lokaler Komplikationen und der hohen Rezidivquote weitgehend abgelehnt [71]. Die Angaben über die

Rezidivhäufigkeit schwanken zwischen 20 und 60% [21, 40, 67]. Die Indikation zu einem resezierenden Eingriff wird heute bei Komplikationen wie Stenosen, Fisteln und septischen Komplikationen gestellt. Durch Resektion erkrankter Darmabschnitte sollen bei Kindern und Jugendlichen Wachstumsschübe erreicht werden [36, 74].

Wegen des sehr wechselnden Verlaufes der Enteritis regionalis ist eine Beurteilung des Therapieeffektes bei allen Maßnahmen sehr schwierig. Die Studien verschiedener Autoren lassen sich wegen des unterschiedlichen Patientengutes oft nur sehr schwer vergleichen.

III EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Klinisches Krankengut

In der Deutschen Klinik für Diagnostik wurden von 1971 bis 1978 131 Patienten allgemeininternistisch untersucht, bei denen eine Enteritis regionalis diagnostiziert wurde. 76 von ihnen waren weiblichen und 55 männlichen Geschlechts. 42 Patienten wurden bereits mit der Diagnose Morbus CROHN eingewiesen. Die Patienten kamen zur vollständigen Durchuntersuchung mit allen erforderlichen Untersuchungsmethoden oder auch ambulant nur zu bestimmten endoskopischen Einzeluntersuchungen. Die Diagnose wurde in allen Fällen durch mehrere Untersuchungsverfahren gesichert. Es lagen röntgenologische, endoskopische und histologische Untersuchungsergebnisse vor, die zusammen mit dem klinischen Erscheinungsbild die sichere Diagnose einer Enteritis regionalis erlaubten.

2. Laboruntersuchungen

Von den durchgeführten Laboruntersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit die ausgewertet, die Hinweise auf die Entzündung oder ihre Folgen geben:

Blutsenkungsgeschwindigkeit

Hämoglobinkonzentration

aus der Elektrophorese die α_2 Globuline

die Eisenkonzentration im Serum

die Kupferkonzentration im Serum

die Transaminasen

die alkalische Phosphatase

die Leukozyten

den Nachweis von occultem Blut im Stuhl
und den Malabsorptionsnachweis mit dem Xylose-
resorptionstest und dem Schillingtest

3. Röntgenuntersuchungen

An Röntgenuntersuchungen wurden in der DKD die Magen-Darm-Passage mit fraktionierter Dünndarmdarstellung und Zielaufnahmen des terminalen Ileums, sowie die Röntgenuntersuchungen des Dickdarms mit Darstellung der Schleimhaut im Doppelkontrastverfahren durchgeführt.

4. Endoskopische Untersuchungen

Bei der Diagnostik der Patienten mit Morbus CROHN wurden eine Reihe endoskopischer Techniken eingesetzt. Neben der Rektoskopie mit dem starren Gerät wurde bei vielen Patienten die hohe Coloskopie mit terminaler Ileoskopie durchgeführt. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des oberen Verdauungstraktes wurden die Patienten einer Ösophago-gastro-duodenoskopie unterzogen. In Einzelfällen gelang die Diagnose auch durch Inspektion der Serosaoberfläche entzündeter Darmabschnitte bei der Laparoskopie.

5. Histologische Untersuchungen

Das bioptische Material, Probeexzisionen und Präparate aus Operationen der Analfisteln und Fissuren wurden im Pathologischen Institut der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden unter Leitung von Herrn Professor Dr.W. Remmele histologisch untersucht und beurteilt.

6. Erhebungsbogen für die retrospektive Auswertung

Auf einem Erhebungsbogen, der für jeden Patienten angelegt wurde, hielten wir folgende Daten fest:

A Datum der Untersuchung, Alter und Geschlecht.

B Die Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung.

C Ergebnisse früherer Untersuchungen, durch Röntgen, Endoskopie oder Operation.

D Symptome, die im Verlauf der Krankheit auftraten und Symptome bei der Untersuchung in der DKD.

E Aus den ausführlichen Anamnesen und früheren Arztbriefen die Vordiagnosen.

F Laborwerte der DKD.

G Ergebnisse der hier durchgeführten Röntgenaufnahmen, Endoskopien oder Laparoskopien sowie die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen.

H Der Befall der verschiedenen Abschnitte des Verdauungstrakts.

I Die einfachste Untersuchung, bei der die Diagnose Morbus CROHN bereits klar ersichtlich war.

J Mögliche Gründe für eine Diagnoseverzögerung.

K Familiäres Auftreten.

7. Statistische Auswertung

Die oben angegebenen Daten der Patienten wurden aus den Krankenblättern der DKD auf die Erhebungsbögen übertragen und dann in den folgenden Tabellen und Abbildungen synoptisch dargestellt.

IV ERGEBNISSE

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Patientengut überwogen die 76 weiblichen gegenüber den 55 männlichen Patienten. Dies war bei den jüngeren Patienten zwischen 10 und 30 Jahren besonders auffallend. Tabelle 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der 131 Patienten. Das Durchschnittsalter bei der Untersuchung in der DKD betrug 30,5 Jahre. Die jüngste Patientin war 11 Jahre, die älteste 69 Jahre.

Alter Jahre	weiblich		männlich		Gesamt	
	abs	%	abs	%	abs	%
10-20	13	17,1	6	10,9	19	14,5
21-30	35	46,1	19	34,6	54	41,2
31-40	19	25,0	13	23,6	32	24,4
41-50	7	9,2	12	21,8	19	14,5
51-60	1	1,3	4	7,3	6	4,5
60	1	1,3	1	1,8	2	1,5
Gesamt	76	100	55	100	131	100
Tab.:1	Alters- und Geschlechtsverteilung bei 131 Patienten mit Enteritis regionalis					

2. Krankheitsdauer

Die dokumentarisch erfaßbare Zeitdauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung zeigt Tabelle 2. Sie konnte ebenfalls aus der Anamnese der bereits diagnostizierten Fälle erfaßt werden. Die Dauer betrug durchschnittlich 3 1/2 Jahre.

Dauer bis Diagnose	Patientenzahl (abs)	Patientenzahl (%)
0 - 1 Jahr	48	36,6 %
1 - 2 "	23	17,6 %
2 - 3 "	16	12,2 %
3 - 4 "	14	10,7 %
4 - 5 "	10	7,6 %
5 - 6 "	3	2,3 %
6 - 7 "	2	1,5 %
7 - 8 "	3	2,3 %
8 - 9 "	2	1,5 %
9 -10 "	4	3,1 %
10 -20 "	6	4,6 %
Summe	131 Pat.	100,0 %

Tab.:2 Verteilung der 131 Fälle mit Enteritis regionalis nach der Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung.

3. Frühere Untersuchungen und Eingriffe

Der größte Teil der Patienten war vorher intern stationär untersucht worden. Alle 131 Patienten waren zuvor teils mehrfach zu Konsultationen bei Internisten, stationär oder ambulant in Behandlung. In chirurgischer Behandlung waren die Hälfte der Patienten, bei denen vor allem Analoperationen und Appendektomien durchgeführt wurden. Insgesamt waren es 110 chirurgische Eingriffe. Auch war gynäkologische und dermatologische sowie orthopädische Betreuung bei einer größeren Zahl von Patienten vorausgegangen. Zahnextraktionen zur Herdsanierung wurden in 3 Fällen durchgeführt.

4. a. Symptomatik

Die Symptomatik war, wie folgende Aufstellung zeigt, äußerst variabel.

Durchfall	107 Patienten	81,6 %
Bauchschmerzen	97 "	74,0 %
Gewichtsabnahme	66 "	50,4 %
Anal fisteln, Fissuren	48 "	36,6 %
Blut am Stuhl	41 "	31,3 %
Übelkeit, Erbrechen	38 "	29,0 %
Fieber	32 "	24,4 %
Resistenz im Abdomen	19 "	14,5 %
Gelenkaffektionen	19 "	14,5 %
Erythema nodosum	8 "	6,1 %
Stomatitis aphthosa	7 "	5,3 %
Ileus	5 "	3,8 %
Iridozyklitis	2 "	1,5 %
Dysmenorrhoe	6 Pat. von 76 weibl.	
Entwicklungsrückstand	5 Pat. " 19 unter 20 J	

Tab.: 3 Symptome, die im Verlauf der Enteritis regionalis bei den 131 Pat. aufgetreten sind.

(131 Patienten, Angaben ergänzen sich nicht zu 100 %, da mehrere Symptome angegeben wurden)

Das häufigste Symptom waren Durchfälle, die bei 107 Patienten (81 %) auftraten, teils nur sporadisch und in wechselnder Intensität. Bauchschmerzen wurden von 97 Patienten (74 %) im Verlauf der Krankheit verspürt, davon ein großer Teil im rechten Unterbauch. 29 Patienten hatten Schmerzen vor-

wiegend im Oberbauch angegeben. 26 Patienten gaben diffuse und wechselnde Bauchschmerzen an. 66 Patienten hatten eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen, teilweise mit erheblichen Verlusten bis zu Kachexie. Analfisteln oder Analfissuren bestanden bei 48 Patienten. Oft waren sie das Initialsymptom und gaben Anlaß zu chirurgischen Untersuchungen und Eingriffen. Blut in oder auf dem Stuhl gaben 41 Patienten an, vornehmlich bei Patienten mit Colonbefall oder Anal-läsionen. Wechselnde Fieberschübe traten bei 33 Patienten auf. Allgemeinsymptome, wie Gelenkaffektionen, Erythema nodosum, Stomatitis aphthosa, Dysmenorrhoe oder Amenorrhoe bei weiblichen Patienten waren seltener beobachtet worden. Einen deutlichen Entwicklungsrückstand zeigten 5 Patienten der 19 Patienten unter 20 Jahren.

4. b. Fehlende abdominelle Symptomatik

7 Patienten wiesen auch bei gezielter Befragung keinerlei abdominelle Symptomatik auf. Mit einer Ausnahme waren es alle sehr junge Patienten, die somit die größten diagnostischen Probleme aufwarfen.

-
1. weibl. 20 J.: Erythema nodosum, BSG Erhöhung
 2. männl. 14 J.: Fieber, Gewichtsabnahme, Gelenkschmerzen, BSG Erhöhung, Fe Erniedrigung
 3. weibl. 16 J.: Ovarialinsuffizienz, Gewichtsabnahme, BSG Erhöhung
 4. männl. 24 J.: Gewichtsabnahme, Fieber, BSG Erhöhung
 5. männl. 15 J.: Fieber, Gelenkschmerzen, BSG Erhöhung, Fe- und Hb-Erniedrigung
 - 6 männl. 14 J.: Iliosacralarthritis, BSG Erhöhung
 7. männl. 64 J.: Stomatitis aphthosa, Gewichtsabnahme
-

Tab.:4	7 Patienten von 131 Patienten mit gesicherter Enteritis regionalis ohne abdominelle Symptomatik
--------	---

4. c. Abdominelle Symptome im Hintergrund

30 Patienten hatten Beschwerden, die nicht dem klassischen Beschwerdebild entsprechen: Durchfall, rechtsseitige Unterbauchschmerzen. Bei ihnen standen andere Beschwerden im Vordergrund. Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsabnahme, Haut-, Gelenkbeschwerden und laborchemische Veränderungen ließen die differentialdiagnostischen Erwägungen erst in andere Richtung laufen. Seltener auftretende abdominelle Beschwerden wie Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen und gelegentlicher Durchfall standen ganz im Hintergrund, wurden auch oft von den Patienten bagatellisiert. Anfangs wertete man sie als Nebenerscheinung oder Ausdruck einer psychosomatischen Krankheit.

5. Familiäre Belastung

Als genetische Prädisposition wird das gehäufte Auftreten der Enteritis regionalis interpretiert. Wir fanden bei unseren 131 Patienten nur zwei mit familiärer Belastung und zwar war in beiden Fällen ein Geschwisterteil von der gleichen Krankheit befallen.

6. Schwangerschaft

Bei unseren 3 Patientinnen, die im Verlauf der Enteritis regionalis eine Schwangerschaft hatten, kam es während dieser Zeit zu einer vorübergehenden Besserung der Beschwerden, oft zu völliger Symptommfreiheit. Bei allen aber folgte im Anschluß an die Geburt eine

Verschlechterung des Allgemeinzustandes und eine Zunahme der Beschwerden. Bei einer Patientin mußte nach der Geburt des Kindes wegen akuter Beschwerden eine Laparotomie durchgeführt werden, wobei die Diagnose Enteritis regionalis erst gestellt wurde.

7. Vordiagnosen

Entsprechend der variablen Symptomatik waren auch die verschiedenen Vordiagnosen und Einweisungsdiagnosen vielfältig. Wie aus früheren Krankenhausberichten ersichtlich war, wurden oft mehrere Diagnosen bei den einzelnen Patienten im Verlauf der Krankheit gestellt.

Morbus CROHN	42 Patienten	32,1 %
Colitis ulcerosa	23 "	17,6 %
Unklare Durchfälle	20 "	15,3 %
Appendicitis	18 "	13,7 %
Systemerkrankung	14 "	10,7 %
Unklare BSG Erhöhung	14 "	10,7 %
Pankreatitis	10 "	7,6 %
Leber-Gallenerkrankung	9 "	6,9 %
Tbc-Verdacht	6 "	4,6 %
Vegetative Labilität	5 "	3,8 %
Malignom-Verdacht	5 "	3,8 %
Adnexitis	5 "	3,8 %
Gastritis	5 "	3,8 %
Colica mucosa	4 "	3,1 %
Divertikulitis	3 "	2,3 %

Tab.: 5 Einweisungsdiagnosen und Vordiagnosen von 131 Patienten mit Enteritis regionalis.
(131 Patienten, Angaben ergänzen sich nicht zu 100 %, da mehrere Vordiagnosen gestellt wurden)

Bereits als Enteritis regionalis oder mit der Verdachtsdiagnose wurden 42 Patienten eingewiesen. Die weitaus häufigste und schwierigste Differentialdiagnose der Enteritis regionalis, die Colitis ulcerosa wurde bei 23 Patienten vermutet. Als "Durchfälle unklarer Genese" wurden 20 Patienten eingewiesen. Die Diagnose Appendicitis wurde im Verlauf der Erkrankung bei 18 Patienten gestellt. Bei den jüngeren Patienten wurde auch häufig eine Systemerkrankung vermutet wie Leukämie, Lupus erythematodes, Morbus HODGKIN, Morbus BOECK oder eine rheumatische Erkrankung wie primär chronische Polyarthrititis oder Spondylitis ankylopoetica. Wegen ungeklärter Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit wurden 14 Patienten eingewiesen. Die Pankreatitis war ebenfalls eine häufige Fehldiagnose.

8. Laborergebnisse

Wir konnten folgende Laborergebnisse bei unseren Patienten gewinnen, (nicht bei jedem Patienten wurden alle Laboruntersuchungen vorgenommen).

Blutsenkungs- geschwindigkeit	Patientenzahl	
	(abs)	(%)
0 - 20 mm/Std.	23	19,8 %
21 - 40 "	22	19,0 %
41 - 60 "	26	22,5 %
61 - 80 "	25	21,5 %
über 80 "	20	17,2 %
Gesamt	116	100,0 %

Tab.:6a Häufigkeitsverteilung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (n = 116 Patienten)

Hämoglobingehalt	Patientenzahl	
	(abs)	(%)
16 - 13 g/100 ml	45	40,2 %
12 - 11 "	44	39,3 %
10 - 9 "	19	16,9 %
unter 8 "	4	3,6 %
Gesamt	112	100,0 %

Tab.: 6b Häufigkeitsverteilung des Hämoglobingehaltes (n = 112 Patienten)

Alpha ₂ Globuline	Patientenzahl	
	(abs)	(%)
unter 8,5 %	27	25,0 %
8,5 - 10 %	25	23,2 %
11 - 13 %	36	33,3 %
über 14 %	20	18,5 %
Gesamt	108	100,0 %

Tab.: 6c Häufigkeitsverteilung der α_2 Globuline im Serum (n = 108 Patienten)

Eisenkonzentration im Serum	Patientenzahl	
	(abs)	(%)
über 70 μg %	22	21,2 %
70 - 40 μg %	32	30,8 %
unter 40 μg %	50	48,0 %
Gesamt	104	100,0 %

Tab.: 6d Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Serum (n = 104 Patienten)

Kupferkonzentration im Serum	Patientenzahl	
	(abs)	(%)
unter 155 μg %	22	32,3 %
155 - 200 μg %	28	41,2 %
über 200 μg %	18	26,5 %
Gesamt	68	100,0 %

Tab.: 6e Häufigkeitsverteilung der Kupferkonzentration im Serum (n = 68 Patienten)

Bei den wenigsten Patienten fanden wir Normwerte. Die meisten hatten pathologische unspezifische Entzündungsreaktionen, wie sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Aber die große Zahl der stark pathologisch veränderten Parameter weist auf die Dringlichkeit der Abklärung des Krankheitsbildes hin.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug bei 80,2 % der 116 untersuchten Patienten über 20 mm in der ersten Stunde. Allein 38,7 % hatten eine Erhöhung über 60 mm pro Stunde.

Auffallend war, daß trotz klinisch typischer Symptomatik und endoskopischen floriden entzündlichen Veränderungen 18 der 116 Patienten zum gleichen Zeitpunkt eine normale BSG (<20) aufwiesen, 6 davon <10 . 2 Patienten hatten eine normale BSG und subjektiv keine Beschwerden bei endoskopisch floridem CROHN. Lediglich bei 3 Patienten war die BSG aus dem Grund niedrig, weil sie in einer Remission untersucht wurden und sowohl subjektive Beschwerden als auch endoskopische Veränderungen fehlten.

Die Hämoglobinwerte waren bei 40 % normal, sonst erniedrigt. 75 % der bei der Elektrophorese bestimmten Alpha-II-Globulinwerte waren pathologisch, dies gilt für 78,8 % der Serumeisenwerte und 67,7 % der Kupferwerte.

Occultes Blut im Stuhl wurde bei 8 von 81 Untersuchten festgestellt.

Die Transaminasen waren bei 6 von 112 Untersuchten erhöht, die alkalische Phosphatase bei 12 von 112 Untersuchten.

Eine Resorptionsstörung wiesen wir bei 7 von 63 Untersuchten mit dem Xyloseresorptionstest und dem Schillingtest nach. Bei einem dieser Patienten lag ein Zustand nach ausgedehnter Dünndarmresektion vor.

Differentialdiagnostische Hinweise bieten diese Laborergebnisse nicht, aber sie geben für den Verlauf der Therapie Kontrollmöglichkeiten und gute Hinweise auf das Stadium der entzündlichen Veränderungen.

9. Röntgen- und endoskopische Untersuchungen

Von den endoskopischen Untersuchungen wurde am häufigsten die Koloskopie bei 70 % aller Patienten durchgeführt. Sofern das Lumen nicht durch narbige Stenosen oder Abknickungen unpassierbar war, wurde das gesamte Colon bis zur Valvula Bauhini und das terminale Ileum inspiziert. Die makroskopischen Befunde wurden im allgemeinen photographisch dokumentiert. Eine röntgenologische Magen-Darm-Passage wurde bei 86 von 131 Patienten durchgeführt. Durch wiederholten Breinachschruck, Spätaufnahmen sowie die Doppelkontrastdarstellung konnte eine bessere Darstellung des terminalen Ileums erreicht werden, als dies bei der Routine-MDP und bei mitgebrachten Röntgenbildern oft der Fall war. Eine Rekto-Sigmoidoskopie wurde bei 68 Patienten durchgeführt. Hierbei konnten ebenfalls Gewebeproben aus dem Rektum entnommen werden; gezielt konnte nach Fistelöffnungen gesucht werden. Colon-Röntgenaufnahmen mit Doppelkontrastdarstellungen wurden bei 64 Patienten durchgeführt. Gastroskopien bei 15 und Laparoskopien bei ebenfalls 15 Patienten.

Röntgen:

MDP	86 Patienten	65,6 %
Colon	64 "	48,9 %

Endoskopie:

Rektoskopie	68 "	52,0 %
Koloskopie	92 "	70,2 %
Laparoskopie	15 "	11,5 %
Gastroskopie	15 "	11,5 %

Tab.: 7 Untersuchungen, die in der DKD
bei den Patienten mit Enteritis
regionalis vorgenommen wurden.

(131 Patienten, Angaben ergänzen sich
nicht zu 100 % da teilweise mehrere
Untersuchungen durchgeführt wurden).

10. Entscheidendes Untersuchungsverfahren

Die Untersuchungen, die entscheidend für die Diagnosestellung waren, sind in Tabelle 8 aufgeführt. Es wurde dabei das einfachste Verfahren berücksichtigt, mit dem bereits die Diagnose feststand. Bei 13 auswärts diagnostizierten Patienten lag hierzu keine genaue Angabe vor.

Entscheidende Untersuchung	Patientenzahl (abs.)	Patientenzahl (%)
<u>Röntgen:</u>		
MDP	43 Patienten	36,4 %
Colon	6 "	5,1 %
<u>Endoskopie:</u>		
Rektoskopie	18 "	15,3 %
Coloskopie	51 "	43,2 %
Gesamt	118 "	100,0 %

Tab.: 8 Die für die Diagnose entscheidende Untersuchung bei Patienten mit Enteritis regionalis.
(n=118 Pat., 13 ohne nähere Angabe)

Die Colondoppelkontrastmethode ergab schon bei 6 Patienten die sichere Diagnosestellung. Die Rektoskopie brachte bei 18 untersuchten Patienten den entscheidenden Hinweis auf die Diagnose. Die exakte Magendarmpassage mit wiederholtem Breischluck führte bei 43 untersuchten Patienten zur Diagnose. Dies

ist vor allem wichtig, weil es die häufigste und einfachste ambulante Untersuchungsmöglichkeit ist, im Gegensatz zur Coloskopie, die in der vorstationären Diagnostik noch relativ selten angewandt wird.

Bei 92 unserer 131 Patienten wurde die hohe Coloskopie durchgeführt. Aufgrund des makroskopischen Aspektes und der histologischen Untersuchung der Biopsiepräparate war sie bei 51 Patienten die für die Diagnose entscheidende Untersuchung. Es gelang meistens, das Coloskop bis zur Valvula Bauhini vorzuschieben. Auch wenn es nicht immer gelang, die Spitze ins terminale Ileum zu manövrieren, konnte doch häufig eine Blindbiopsie daraus entnommen werden. Fistelgänge, die vom Cöcum ausgingen, konnten inspiziert werden.

11. Aussagewert der Biopsie

Typische histologische Kriterien wie Epitheloidzellgranulome mit Langhans'schen Riesenzellen konnten hier nur bei 12 Patienten von 68 mit Rektoskopie gefunden werden. Bei den 92 Coloskopien konnten nur in 11 Fällen Epitheloidzellgranulome nachgewiesen werden. Diese typischen Veränderungen sahen wir demnach nur in 14 %.

12. Organverteilung

Mit Hilfe dieser Untersuchungstechniken, deren Summe dann bei den Patienten eine Aussage über die Ausdehnung des entzündlichen Prozesses zuließ, konnte die Organverteilung folgendermaßen aufgestellt werden.

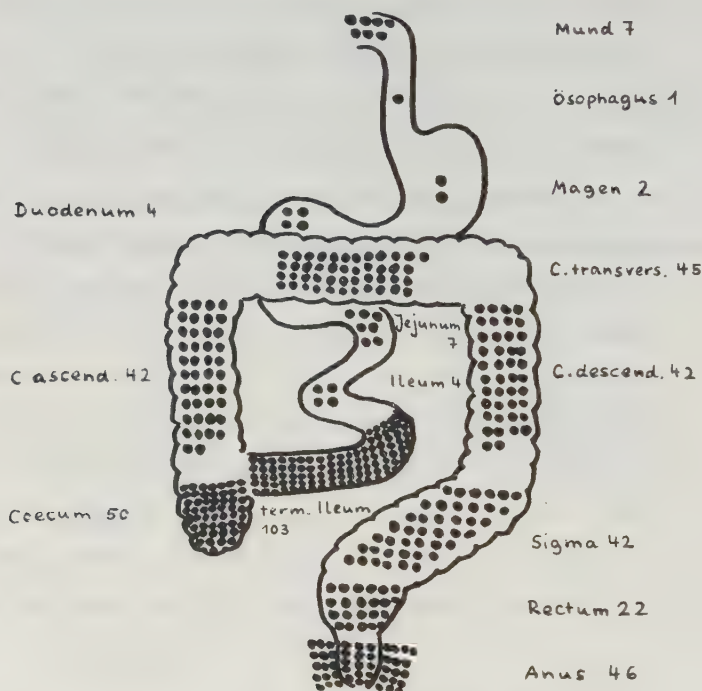


Abb.: 9 Verteilung der Enteritis regionalis auf die einzelnen Darmabschnitte des Intestinaltraktes bei den 131 Pat. der DKD. 1 Punkt entspricht einer Lokalisation, pro Patient sind mehrere Lokalisationen möglich.

Das Rektum war bei den Patienten der DKD zu einem relativ hohen Prozentsatz mitbeteiligt, wie sich bei den Rektoskopien herausstellte. Die Schleimhaut zeigte vor allem bei den analen Fistelsystemen oft relativ hoch ins Rektum hineinreichende Läsionen im Sinne einer Enteritis regionalis. Bei der Beurteilung der Ausdehnung zeigte sich trotz guter Röntgenaufnahmen noch eine häufige Diskrepanz zur Endoskopie. Die Schleimhautläsionen konnten mit dem Koloskop in weit größerer Ausdehnung beobachtet werden, als dies das

Röntgenbild des Colons vermuten ließ. Die rechtsseitige Colitis ist in unserem Material nicht häufiger aufgetreten. Was die Verteilung auf Dünn- oder Dickdarm angeht, zeigten 55 Patienten eine Beschränkung der E.R. auf das Ileum. Bei 48 Patienten traten Veränderungen gleichzeitig im Ileum und im Colon auf, und bei 25 Patienten waren lediglich im Colon Veränderungen im Sinne einer E.R. festzustellen. Der obere Dünndarm als alleinige Lokalisation war bei 3 Patienten befallen.

Organverteilung	Patientenzahl	
	(abs)	(%)
Ileitis	55 Pat.	42,0 %
Ileocolitis	48 "	36,6 %
Colitis granulomatosa	25 "	19,1 %
Oberer Dünndarm	3 "	2,3 %
Gesamt	131	100,0 %

Tab.:10 Verteilung der Enteritis regionalis auf Dünn- und Dickdarm bei den 131 Patienten der DKD

13. Anamneseschilderungen

3 Anamnesen sollen hier kurz beschrieben werden, um auf die Schwierigkeiten der Diagnostik und die Ursache für Fehldiagnosen hinzuweisen:

1. weiblich, 19 Jahre: Beschwerdebeginn mit 11 Jahren mit Schmerzen im rechten Unterbauch, Erbrechen und Übelkeit, Fieber, Gewichtsabnahme. Mit 15 Jahren MDP und Coloskopie ohne Befund. Mit 17 Jahren Appendektomie. Gynäkologische Diagnose Adnexitis rechtssei-

tig. Längere Zeit wurden die Beschwerden als Anorexia nervosa angesehen. Mit 19 Jahren erneute Diagnostik mit Coloskopie, Ileoskopie und MDP. Befund: Ileitis terminalis im fortgeschrittenen Stadium.

2. männlich, 48 Jahre: Analfistel, die 9 mal seit 15 Jahren immer wieder operiert wurde und rezidierte. Seit 1 Jahr erstmals Bauchschmerzen im rechten Unterbauch. Fieber, Gewichtsabnahme und Blutbildveränderungen. Jetzt in der MDP und Colondarstellung typische Veränderungen im Sinne eines Morbus CROHN im terminalen Ileum und gesamten Colon.

3. weiblich, 33 Jahre: Seit 4 Jahren in wechselnder Behandlung wegen Schmerzen im Oberbauch und rechten Unterbauch. Erbrechen und Subileuszustände. Stationäre Behandlung wegen Adnexitis, Appendektomie, Cholecystitis, Cholecystektomie, Pankreatitis und Ileus-Operation. Entwicklung einer enterocutanen Fistel. Nach 4 Jahren Feststellung einer Enteritis regionalis im terminalen Ileum mit Analbeteiligung.

14. Diagnoseverzögerung

Die Gründe für eine lange Verzögerung in der Diagnostik liegen offensichtlich in der Art der Erkrankung mit ihren wechsellvollen Symptomen, Schüben und Zeiten der Symptomfreiheit und Remissionen. Faßbare pathologische Veränderungen, die Herz, Leber, Pankreas, Gelenke oder das Blut betreffen, drängen bei unseren Patienten die meist geringe Bauchsymptomatik häufig in den Hintergrund. Der psychische Ein-

fluß auf die Durchfälle wurde oft überbewertet, wie sich aus einigen Anamnesen erkennen läßt. Häufig wurde, trotz erfolgloser chirurgischer Therapie z.B. wegen Analfisteln oder Appendicitis mit suspektem Dünndarmbefund nicht weiter gefahndet nach der Ursache. Die Patienten wurden danach auch keiner internen Behandlung zugeführt. An das Auftreten der Enteritis regionalis bei Patienten über 50 Jahren wurde oft nicht gedacht. Therapieversuche mit Salazosulfapyridin wurden durchgeführt, ohne daß eine sichere Diagnose vorlag. Nach Erhalt der ersten Befunde durch Magen-Darm-Passage oder Colon-Röntgenaufnahmen, die normal erschienen oder nur fraglich verändert waren, wurde nicht weiter nach einer Darmerkrankung gefahndet und es wurden keine weiteren Kontrollen vorgenommen. Um das terminale Ileum zu beurteilen, reichte die übliche Routine-MDP ohne direkte Fragestellung nach Ileitis terminalis nicht aus.

V DISKUSSION

Bei den untersuchten 131 Patienten der DKD mit der Diagnose Enteritis regionalis konnten wir ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts im Verhältnis 3 zu 2 feststellen. Bei jüngeren Patienten bis 30 Jahren betrug diese Relation sogar 2 zu 1. Die meisten Autoren geben in ihren Statistiken die gleiche Anzahl weiblicher und männlicher Patienten an [54, 61]. Einige stellten aber ebenfalls ein Überwiegen der Frauen fest [33, 62].

Das Durchschnittsalter um die 30 Jahre war typisch. Einen Gipfel nach dem 60. Lebensjahr wird häufig angegeben [5, 15, 23, 25, 61, 69]. In unserem Krankengut fanden wir ihn nicht.

Die Krankheitsdauer von 3 1/2 Jahren bis zur Diagnosestellung wird von anderen Autoren in etwa gleicher Höhe oder höher angegeben. Bei 7 Patienten begann die E.R. erst nach dem 50. Lebensjahr. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose relativ schnell gestellt, durchschnittlich in 1 1/2 Jahren, da wohl bei den meisten wegen des Verdachts auf ein Malignom intensiv untersucht wurde [5, 25, 39]. Das Zeitintervall von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung ist im Laufe der Jahre kürzer geworden, wie manche Autoren beobachteten [5, 65]. Für unsere 21 Patienten des Jahres 78 betrug sie durchschnittlich 2 Jahre. Eine generell fallende Tendenz im Sinne einer Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosesicherung war aber in dem kurzen Zeitraum von 1970-78 nicht zu erkennen.

Je nach Symptomatik war die Inanspruchnahme der ärztlichen Fachbereiche breit gestreut. Die vielen chirurgischen Eingriffe vor der endgültigen Diagnostikstellung geben Hinweis auf den langen Weg, den Patienten durchstehen müssen, um zur Diagnose zu gelangen. Bei Appendektomien wurden selten entzündliche Veränderungen am terminalen Ileum bemerkt. Anhaltende Schmerzzustände wurden als Verwachsungsbeschwerden interpretiert. Wenn ein suspekter Befund festgestellt wurde, hat man nicht weiter danach gefahndet. Zahlreiche Analfistel-Operationen wurden durchgeführt, ohne daß beim Auftreten von Rezidiven nach den Ursachen gesucht wurde und die Patienten internen Untersuchungen zugeführt wurden [5, 16].

Die typischen Beschwerden wie Durchfall, Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme, Analfisteln, waren zwar auch bei unseren Patienten am häufigsten aufgetreten, wurden aber, wie auch andere Autoren feststellten, durch andere Symptome, Laborwertveränderungen und unspezifische Begleiterscheinungen in den Hintergrund gedrängt [38], teils von den Patienten bagatellisiert [40], teils auch als Ausdruck seelischer Konfliktsituationen gedeutet. Dies beobachteten wir in hohem Maß bei Kindern, wo Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle als Demonstration gewertet wurden [19]. Ein Entwicklungsrückstand bei fast allen Kindern, deren Erkrankung vorpubertär begann, trug zu den psychischen Schwierigkeiten bei [8, 19].

Die häufigsten Fehldiagnosen in den Anamnesen unserer

Patienten sind auch die bei anderen Autoren angegebenen Differentialdiagnosen: Colitis ulcerosa, Appendicitis und unspezifische Durchfallerkrankungen [5, 15]. Bei älteren Patienten wurden häufig Malignome oder Divertikulitis vermutet, bei jüngeren eher eine Systemerkrankung [8, 19, 37].

Die bei unseren Untersuchungen erhobenen Laborwerte waren die am häufigsten veränderten Werte. Eine Anämie mit Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Verschiebung der Eiweißfraktionen, besonders mit Alpha-II-Globulinerhöhung, Serum-Eiserniedrigung und Serum-Kupfererhöhung, wird bei anderen Autoren ebenfalls bei den meisten Patienten beobachtet [3, 63, 69]. Occultes Blut wurde bei unserem Patientengut selten nachgewiesen, wenn auch anamnestisch häufiger das gelegentliche Auftreten von Blut im Stuhl angegeben wird. Dies ist charakteristisch für die Enteritis regionalis im Gegensatz zur Colitis ulcerosa, wo fast immer Blut im Stuhl gefunden wird [25].

Eine Malabsorption bestand nur bei wenigen Patienten, die bereits einen ausgedehnten Befall hatten. Die unspezifisch veränderten Laborergebnisse ließen relativ häufig Leber-, Galle-, Pankreas-Erkrankungen als Diagnose zu [45, 58]. Eine hepatische Mitreaktion läßt sich aber nicht ohne weiteres aus Laborwerten feststellen. Den Transaminasen und der alkalische Phosphatase mißt man nur sehr beschränkte Bedeutung bei [53].

Die Ergebnisse der Röntgen- und endoskopischen Untersuchungen zeigten, daß die exakt durchgeführte fraktionierte MDP bereits bei 49 Patienten die sichere

Diagnose Morbus CROHN erlaubte. Entscheidend bei der MDP ist aber, daß Zielaufnahmen des terminalen Ileums evtl. mit Breinachschruck, notwendig sind [35, 80].

Bei den radiologischen Routine-Magenuntersuchungen ist das terminale Ileum oft nicht zu beurteilen, überlagert oder überhaupt nicht dokumentiert.

Die Endoskopie ist aber bei zweifelhaften Röntgenbefunden unerlässlich und in der Differentialdiagnose gegenüber der Colitis ulcerosa das Mittel der Wahl. Rektoskopien sollten von vornherein bei allen Anal-läsionen durchgeführt werden. Das makroskopische Bild, im Gegensatz zur einfachen Proktitis, ist deutlich unterschiedlich. Es sollte immer nach Fistelgängen gefahndet werden. Bei jeder Rektoskopie sollten Probiopsien, auch aus anscheinend gesundem Gewebe, vor allem Fissuren und Fistelgängen entnommen werden, weil im Rektum häufiger Granulome gefunden werden.

Die Coloskopie schließlich bietet die beste Möglichkeit [16, 26, 32, 65], die typischen Merkmale der chronischen Erkrankung festzustellen und von anderen zu differenzieren. Nur so können Frühstadien erfaßt werden. Die typische diskontinuierliche Ausbreitung, die Längsfissuren und schließlich der Befall der Valvula Bauhini, sind anders nie so exakt festzustellen. Die Möglichkeit der Biopsie, vor allem auch aus dem terminalen Ileum, ist von großer Bedeutung. Auch in der Beurteilung der Ausdehnung und dem Schweregrad ist die Coloskopie dem Röntgenbildüberlegen. Oft sind größere Abschnitte als röntgenologisch vermutet befallen [6, 46, 50]. Der Rezidiv-Erkennung kommt eben-

falls große Bedeutung zu [23, 65]. Trotz klinischer Symptommfreiheit fanden wir bei 8 Fällen makroskopisch bereits starke Entzündungszeichen [22].

Leider ist es nur selten möglich, bei den Biopsien auch Teile der Submukosa mit zu erfassen [81]. In diesem Bereich liegen aber gerade die klassischen Veränderungen. Bei Obduktionsbefunden und Operationspräparaten kann in etwa 50 bis 70 % die typische Histologie mit Epitheloidzellgranulomen gesehen werden [26]. Bei endoskopischen Biopsien liegt die Rate ohnehin nur etwa bei 20 % [11, 69]. Bei unseren Patienten konnten spezifische histologische Veränderungen in noch geringerem Prozentsatz nachgewiesen werden.

Es gibt aber auch Autoren, die die spezifischen histologischen Kriterien selbst in Resektionspräparaten in einem wesentlich geringeren Prozentsatz der Fälle finden [7] (BULL). Doch andere Kriterien reichten oft aus, die makroskopische Diagnose zu bestätigen. Fehlende Kryptenabszesse, normaler Becherzellgehalt, Lymphfollikel mit eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen, Histiozyten, sprechen für die Annahme der Enteritis regionalis und nicht für die Differentialdiagnose Colitis ulcerosa [22, 29, 60, 61].

Die Organverteilung bei unseren Patienten entsprach den Angaben der Literatur [9, 10, 22, 25, 54, 68, 78]. Allerdings fanden wir nicht häufiger die sogenannte rechtsseitige Colitis [35, 76, 81]. Alle Colonabschnitte waren etwa gleich häufig befallen [33]. Das

Rektum war auch relativ häufig befallen [33]. Bei makroskopisch unauffälligem Rektum war oft histologisch noch ein Befall nachweisbar.

Sofern ein Befall des terminalen Ileums gesehen wird, ist die Differentialdiagnose Colitis ulcerosa unwahrscheinlich. Es gibt zwar die sogenannte "Backwash"-Ileitis bei der Colitis ulcerosa [41], aber dies kann man nur bei sehr sicheren Befunden an anderer Stelle sagen. In der Literatur werden allerdings noch immer 5-10 % der Fälle als letztlich ungeklärt angegeben, die der Colitis ulcerosa oder dem Morbus CROHN nicht ganz sicher zugeordnet werden können [24, 40].

Die Gründe für die lange Verzögerung der Diagnose werden von anderen Autoren ähnlich angegeben wie bei uns. Chirurgen empfehlen ebenso die routinemäßige Biopsie bei jeder Rektoskopie und internistische Nachforschungen bei Analfistelrezidiven [16, 19, 26, 65]. Kinderärzte beobachten häufig, daß die Symptome als psychisch bedingt abgewertet werden. Einmal festgelegte falsche Diagnosen werden nur selten revidiert, Normalbefunde bei Fortbestehen der Symptome nicht kontrolliert [41].

VI ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Krankengeschichte von 131 Patienten der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden wurde die Problematik der Diagnosestellung bei der Enteritis regionalis aufgeführt und versucht, Gründe für die lange Krankheitsdauer zu finden. Die Vielfalt der Symptome, die Vordiagnosen, Laboruntersuchungen und die Ergebnisse der röntgenologischen und histologischen Untersuchungen wurden geschildert und diskutiert. Die Koloskopie ist bei den differentialdiagnostischen Erwägungen anderen Methoden überlegen, wenn auch schon bei exakter Magen-Darmpassage die sichere Diagnose bei vielen Patienten feststand. Es wurde die Verteilung der Enteritis regionalis auf den gesamten Intestinaltrakt beobachtet. Anhand der Krankengeschichte konnten bei den meisten Patienten die Gründe für die lange Verzögerung in der Diagnosestellung erfaßt werden. Aus diesen Ergebnissen leitet sich die Forderung ab, daß auch bei uncharakteristischen Beschwerden in Kombination mit erhöhter Blutsenkung, Gewichtsabnahme, Übelkeit und Fieber, gezielt auf evtl. Darm- oder Analbeschwerden hin befragt und untersucht werden soll. Bei Rezidiven nach Operationen muß stets histologisch untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des terminalen Ileums müssen Zielaufnahmen bei der fraktionierten Magen-Darmpassage durchgeführt, im Zweifel endoskopische Untersuchungen angeschlossen werden. Man sollte sich nicht scheuen, Untersuchungen zu wiederholen, wenn die Beschwerden anhalten, auch

wenn der Vorbefund normal war. Es bleibt zu wünschen, daß häufiger an die Diagnose Enteritis regionalis gedacht wird.

VII ANHANG

Erhebungsbogen für die Auswertung der Krankenblätter von Patienten mit Enteritis regionalis aus der Deutschen Klinik für Diagnostik :

Patientennummer:

Name:

Geburtsdatum:

Untersuchungsdatum:

Geschlecht:

Alter:

Krankheitsdauer:

Frühere Untersuchungen und Eingriffe:

Symptome:

Familiäre Belastung:

Vordiagnosen:

Laboreergebnisse: BSG mm/Std., HB mg%, α_2 Globuline %, Fe $\mu\text{g}\%$, Cu $\mu\text{g}\%$.

Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen:

Ergebnisse der endoskopischen Untersuchungen:

Histologische Untersuchungen und Ergebnisse:

Entscheidendes Untersuchungsverfahren:

Organverteilung:

Diagnoseverzögerung: Mögliche Ursachen:

VIII LITERATUR

1. ARONSON, M.D., C.A. PHILLIPS, W.L. BEEKEN: Isolation of a viral agent from intestinal tissue of patients with Crohn's disease and other intestinal disorders. In: Gastroenterology, 66 (1974) S.661
2. BELOHLAVEK , D., H. KOCH, M. MÖRL: Entzündliche Darm-erkrankungen: Colitisulcerosa und Morbus Crohn. In: Fortschr.med. 94 (1976) S.358-362
3. BLICHFELDT, P., J.P. Blomhoff, E. MYHRE et al.: Metro-nidazole in Crohn's disease. In: Scand.J. Gastroent. 13 (1978) S.123-127
4. BOSSECKERT, H., E. GÜNTHER: Der Morbus Crohn. Z.ges.inn.Med. 33 (1978) S.73-78
5. BRANDES, J.W., F. EULENBURG: Der lange Weg zur Diagnose Morbus Crohn. In: Z.Gastroenterol. 14 (1976) S. 400-406
6. BRANDSTÄTTER, G., P. KRATOCHVIL: Endoskopische Diag-nose entzündlicher Kolonveränderungen. In: Wien.med.Wochenschr., 127 (1977) S.194-196
7. BULL, D.M., M.A. PEPPERCORN, D.J. GLOTZER et al.: Crohn's disease of the colon. In: Gastroenterology 76 (1979) S.607-621
8. BURBIGE, E.J., S.H. HUANG, T.M. BAYLESS: Clinical Mani-festations of Crohn's disease in children and adolescents. In: Pediatrics 55 (1975) S. 866-871
9. CHIESA, S.C., A. PECORA: Crohn's Disease of the Stomach In: JAOA 77 (1978) S. 546-549

10. CLAYTON, R., M. FEIWEL: Crohn's disease of the mouth.
In: Proc.r.Soc.Med. 68 (1975) S. 650-651
11. CLASSEN, M., W.RÖSCH, G.HARTWICH, et al.: Morbus
Crohn: Bedeutung der Biopsie
In : Münchn.Med.Wochenschr. 116(1974)S.187-194
12. CLIFTON, J.A.: Konservative Behandlung der Crohn'
schen Krankheit. In: Internist 20 (1979)
S. 167-170
13. COOK, M.G., M.F. DIXON: An analysis of the reliability
of detection and diagnostic value of various
pathological features in Crohn's disease
and ulcerative colitis. In: Gut 14 (1973)
S. 255-266
14. CROHN, B.B.: Segmental Colitis-A historical survey.
In: Bibl.Gastroenterol. 9 (1970) S.85-89
15. CROHN, B.B., L. GINZBURG, G.D. OPPENHEIMER :
Regional Ileitis - A Pathologic and Clinical
Entity. In: J.amer.med.Ass. 99(1932)S. 1323-
1329
16. DELTZ, E., HANTSCHMANN, N.,: Fehldiagnosen bei der
Enterocolitis granulomatosa Crohn und deren
Vermeidung. In: Med.Welt 28(1977)S.478-481
17. DEVROEDE, G., SCHLAEDER, G., G. SANCHEZ et al.:
Crohn's disease of the vulva. In: Am.J.
clin.Pathol. 63 (1975) S. 348-358
18. O'DONOGHUE, D.P., A.M. DAWSON, J. POWELL'TUCK, et al.:
Double-blind withdrawal trial of azathioprine
as maintenance treatment for Crohn's disease.
In: Lancet 2 (1978) S. 955-957

19. O'DONOGHUE, D.P., A.M. DAWSON : Crohn's disease in
childhood. In: Arch. dis. child, 52 (1977) 727-632
20. ECKHARDT, R.: Leberveränderungen bei Morbus Crohn und
Colitis ulcerosa. In: Dtsch. med. Wschr.
103 (1978) S. 1983-1985
21. FAHRLÄNDER, H.: Colitis ulcerosa und Enterocolitis reg.
Crohn. In: Med. Klin. 70 (1975) S. 1583-1594
22. FAHRLÄNDER, H.: Die chronisch entzündlichen Darmkrank-
heiten. In: Chirurg 48 (1977) S. 557-562
23. FAHRLÄNDER, H., E. SHALEV : Die Enterocolitis regionalis
Crohn. In: Dtsch. med. Wochenschr. 99 (1974)
S. 2207-2214
24. FARMER, R.G., W.A. HAWK, R.B. TURNBULL : The clinical
differentiation of transmural (regional)
colitis from chronic ulcerative colitis.
In: Bibl. gastroenterol. 2 (1970) S. 94-103
25. FARMER, R.G., W.A. HAWK, R.B. TURNBULL : Clinical
patterns in Crohn's disease. In :
Gastroenterology 68 (1975) S. 627-635
26. FISCHER, R.: Pathologisch-anatomische Differential-
diagnose der Colitis ulcerosa und Enteritis
regionalis. In: Langenbecks Arch. Chir. 334
(1973) S. 99-104
27. FRIK, W.: Dünndarm . In: Lehrbuch der Röntgendiagnos-
tik. Hrsg. v. H.R. SCHINZ, W.E. BAENSCH,
W. FROMMHOLD et al. Bd. 5, Stuttgart (1960)
S. 297-302

28. FROMM, H., M. GEBEL, U. SCHRÖTER et al. : Zur Behandlung des Morbus Crohn im akuten Stadium.
In: Dtsch.med.Wschr. 103 (1978) S.377-380
29. FRÜHMORGEN, P., W. RÖSCH : Endoskopischer Aspekt des Morbus Crohn in Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon. In: Z.Gastroenterol. 12 (1974) S592
30. GEBOES, K., G. VANTRAPPEN : The value of colonoscopy in the diagnosis of Crohn's disease.
In: Gastrointest.endosc.22(1975) S.18-23
31. GITNICK, G.L., V.J. ROSEN : Electron microscopic studies of viral agents in Crohn's disease.
In: Lancet 2 (1976) S. 215-219
32. GOODMAN, M.J., J.B.KIRSNER, R.H. RIDDELL : Usefulness of rectal biopsy in inflammatory bowel disease. In:Gastroenterology 72(1977)S.952-956
33. GRIENSTEIN, A.J., S.A. GELLER, D.A. DREILING et al.: Crohn's disease of the colon. In: Am.J. Gastroenterol. 64 (1975) S. 191-199
34. GREENSTEIN, A.J., H.D. JANOWITZ, D.B. SACHAR : The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. In: Medicine, 55 (1976) S. 401-412
35. HARTWEG, H., H. FAHRLÄNDER : Die Crohn'sche Erkrankung des Dickdarmes. In:Röfo. 115 (1971) S.439-456
36. HULTEN, L.: Frühoperation beim Morbus Crohn, ja oder nein? In: Internist 20 (1979) S.171-175
37. HUTTON, J., H.B. ROSS : Crohn's disease in the elderly. In: Proc.r.soc.med. 68 (1975) S. 329-330

38. JACOBS, M., E.I. WINKELMANN, R.G. FARMER : Relation-
ship of erythema nodosum to other manifesta-
tions of Crohn's disease. In: Cleve.Clin.Q.
44 (1977) S. 145-148
39. KASPER, H.: Diagnostik und Therapie der Enteritis
regionalis (Morbus Crohn). In: Klinikarzt,
5 (1976) S. 966-970
40. KASPER, H.: Enteritis regionalis (Morbus Crohn).
In: Z.Gastroenterol. 14 (1976) S. 59-70
41. KIRSNER, J.B.: Problems in the differentiation of
ulcerative colitis and Crohn's disease of
the colon. In: Gastroenterology 68 (1975)
S. 187-191
42. KRAUSPE, C., K. MÜLLER-WIELAND, F. STELZNER :
Colitis ulcerosa und granulomatosa.
Berlin, München, Wien 1972
43. LENNARD-JONES, J.E., J.K. RITCHIE, W.J. ZOHRAB :
Proctocolitis and Crohn's disease of the
colon. A comparison of the clinical course.
In: Gut 17 (1976) S. 477-482
44. LOCKART-MUMMERY, H.E., B.C. MORSON : Crohn's disease
of the large intestine and its distinction
from ulcerative colitis. In: Gut 1 (1960)
S. 87-105
45. LOCKART-MUMMERY, H.E., B.C. MORSON : Crohn's disease
of the large intestine. In: Gut 5 (1964)
S. 493-509

46. LUX, G., P. FRÜHMORGEN, J. PHILLIP et al.: Diagnosis
of inflammatory diseases of the colon.
In: Endoscopy 10 (1978) S. 279-284
47. MALLINSON, C.N., J.C. CANDY, R. COWAN et al.: Two
first degree relatives with dilatation of
the colon due to Crohn's disease.
In: Guys.hosp.rep. 122 (1973) S. 211-220
48. MARATKA, Z.: The differentiation of proctocolitis
and regional colitis Crohn - pathological
or clinical ? In: Acta Hepatogastroenterol.
2 (1972) S. 145-148
49. MARSHAK, R.H., A.E. LINDNER : Ulcerative and granulo-
matous colitis. In: Alimentary tract
Röntgenology. Hrsg.v. A.R. MARGULIS, H.J.
BURHENNE. 2.Aufl. Bd.2, St.Louis (1973)
S. 963-1013
50. MEUWISSEN, S.G., K.S. PAPE, D. AGENANT, et al.:
Crohn's disease of the colon. Am.J.Dig.Dis.
21 (1976) S. 81-88
51. MEYER, J.H.: Regional enteritis limited to the appendix.
In: Int.Surg. 61 (1976) S. 532-533
52. MIKULICZ-RADECKI, J.G.von,: Moderne Aspekte bei Diag-
nostik und Therapie von Colitis ulcerosa
und Morbus Crohn. In: Diagnostik 6 (1977)
S. 289-294
53. MÖRL, M. :Hepatische Mitreaktion bei Colitis ulcerosa
und Morbus Crohn.In:Med.Klin.70(1975)S.670-673
54. MÖRL, M., H.G. ZÜBERLEIN, M.CLASSEN : Morbus Crohn
In: Dtsch.med.Wschr. 34 (1978) S. 1325-1329

55. MORSON, B.C.: Pathology in Crohn's disease.
Bibl.Gastroenterol. 2 (1970) S. 90-93
56. NUGENT, F.W.: Crohn's colitis comes of age.
Am.J.Gastroenterol. 63 (1975) S. 471-475
57. NUGENT, F.W., D. GLASER, L. FERNANDEZ-HERLIHY :
Crohn's colitis associated with granulomatous
bone disease. In: N.Engl.J.Med. 294 (1976)
S. 262-263
58. NUGENT, F.W., M. RICHMOND, S.K. PARK : Crohn's disease
of the duodenum. In: Gut 18(1977)S.115-120
59. OEHLERT, W.: Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes.
1.Aufl. Stuttgart-NewYork 1978
60. PRICE, A.B. : Difficulties in the differential dia-
gnosis of ulcerative colitis and Crohn's
disease. In: The gastrointestinal tract.
Hrsg.v.J.H. YARDLEY et al.Baltimore 1977
S. 1-14
61. PRICE, A.B., B.C. MORSON: Inflammatory bowel disease.
In: Hum.pathol. 6 (1975) S. 7-29
62. REMMELE, W., G. KANZLER, H. SCHMIDT: Morbus Crohn und
Colitis ulcerosa. In : Hess.Ärztebl. 10
(1976) S. 869-881
63. RICHTER, G., W. MARTENS : Zur Ätiologie der Enteritis
regionalis. In: Therapiewoche 27 (1977)
S. 3349-3355
64. Riemann, J.F., L. DEMLING : Enteritis regionalis Crohn.
In: Dtsch.med.Wschr. 104 (1979) S. 787-789
65. RUEFF, F., A. GRABIGER, H. BOHMERT et al.:Zur Klinik
des Morbus Crohn. In: Münch.med.Wschr. 117
(1975) S. 1009-1016

66. SEIFERT, E. : Klinik der entzündlichen Dickdarkerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Coloskopie. In: Radiologe 16 (1976) S.484-488
67. SELL, G., U. MEHNERT, G. TEWES : Enteritis regionalis
In: Langenbecks Arch.Chir. 334 (1973) S.109-116
68. SIMPSON, H.E., G.B. SUMMERSGILL, R.A. HOWELL : Oral lesions in Crohn's disease. In: J.oral.med. 31 (1976) S. 67-68
69. SINGER, M.V., W. BARTELHEIMER, H.J. SEIB et al.:
Die Enterocolitis regionalis Crohn.
In: Med.Klin. 72 (1977) S. 1749-1755
70. SLEISENGER, M.H., J.S. FORDTRAN : Gastrointestinal disease. Philadelphia 1973
71. STOCK, W., J.M. MÜLLER, L. NOHR : Das Rezidiv nach chirurgischer Behandlung des Morbus Crohn.
In: Dtsch.med.Wschr. 104 (1979) S. 47-51
72. STRIK, W.O., STRIK, W. : Familiäres Auftreten der Enteritis regionalis Crohn. In: Münch.med. Wschr. 114 (1972) S. 1852-1856
73. SUMMERS, R.W., I.T. SESSIONS, D.M. SWITZ et al.:
National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) Response of subgroups to drug treatment. In : Gastroenterology 74 (1978) S.1100
74. THOMPSON, J.C., H.V. VILLAR : Surgical intervention in chronic ulcerative colitis and granulomatous colitis. In: Amer.Fam.Physician 10 (1974) S. 80
75. URSING, B., C. KAMME : Metronidazole for Crohn's disease. In: Lancet 1 (1975) S. 775-777

76. WELIN, C.S., L.ANDRÉN : Dickdarm und Enddarm. In :
Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Hrsg.v.
H.R. SCHINZ, W.E.BAENSCH, W. FROMMHOLD et al.
Bd. 5, Stuttgart 1960, S. 339-342
77. WELIN, C.S., G. WELIN : The double contrast examination of the colon. Stuttgart 1976
78. WERTHAMER, S., F.G. ZAK, P. MIHAILOS et al. :
Granulomatous Esophagitis (Crohn's Disease)
In: NY.State J.Med 76 (1976) S. 938-940
79. YARDLEY, J.H., M. DONOWITZ : Colorectal biopsy in
inflammatory bowel disease. In: The gastrointestinal tract. Hrsg.v. J.H. YARDLEY, B.C.
MORSON, Baltimore 1977, S. 50-94
80. ZEUS, J., P. FRÜHMORGEN, W. RÖSCH : Entzündliche
Dickdarmerkrankungen. In: Z.Allgemeinmed.
50 (1974) S. 1447-1452
81. ZWICKER, H., E. ROTH, A. SCHOLZ : Der Morbus Crohn
des Magens und seine diagnostischen Probleme.
In: Dtsch.Med.Wschr. 103 (1978) S. 433-434

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. B. KNICK, Fachbereich Diabetologie der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, danke ich für die freundliche Mithilfe und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Privat-Dozent Dr. P. LINHART, Fachbereich Gastroenterologie der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Unterlagen und für die ausführliche Diskussion der anstehenden Probleme.

Herrn Dr. K.H. SCHICKETANZ, vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, danke ich für die Beratung bei den statistischen Problemen und der Ausführung der Abbildungen.

LEBENS LAUF

Am 20.05.1947 wurde ich als Tochter des Verlagskaufmannes Kurt Thomas und seiner Frau Hilde, geb. Carstens, in Wiesbaden geboren.

Dort besuchte ich bis zum Abitur 1966 das Helene-Lange-Gymnasium.

Im Sommer 1966 begann ich das Medizinstudium in Mainz. 1969 verbrachte ich ein Semester in Heidelberg. Danach kehrte ich nach Mainz zurück und bestand dort am 10.12.71 das Staatsexamen.

Am 31.07.1971 heiratete ich den Arzt Dr. Andreas Klußmann.

Nach Ableistung der Medizinal-Assistentenzeit in der Chirurgischen Abteilung der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden und der Inneren Abteilung des St. Josefs-Hospitals in Wiesbaden erhielt ich am 31.12.1972 die Approbation.

1973 und 1974 arbeitete ich in der Kurklinik Dr. Drexler in Wiesbaden.

1974 wurde unser Sohn und 1976 unsere Tochter geboren.

Seit 1974 arbeite ich als Praxis-Vertreterin bei praktischen Ärzten und im ärztlichen Notdienst Wiesbadens.

